

# A krónikus lymphocytás leukaemia korszerű molekuláris diagnosztikája és kezelése az új célzott terápiák korszakában

Gurbity Pálfi Tímea dr.<sup>1</sup> ■ Fésüs Viktória<sup>2</sup>  
Bödör Csaba dr.<sup>2</sup> ■ Borbényi Zita dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Centrum, Hematológiai Osztály, Szeged  
<sup>2</sup>MTA–SE Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem,  
I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

A krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) heterogén klinikai lefolyású lymphoproliferatív betegség, amelyben számos klinikai és molekuláris prognosztikai marker nyújt segítséget a leghatékonyabb terápia megválasztásában. Eddig a *TP53*-defektus bizonyult kulcsfontosságú prognosztikai és prediktív faktornak, amely befolyásolja a terápia döntést, különösen az új célzott kezelések érájában. A tünetmentes, korai stádiumú betegek nem igényelnek kezelést, követésük javasolt (úgynevezett „watch and wait”). Első vonalban a standard rizikójú CLL-es betegek többségében a standard kezelés továbbra is a kemo-immuno terápia. Az új orálisan alkalmazható kis molekulájú gyógyszereknek, mint a kinázinhibitorok (KI) és a Bcl-2-gátlók (ibrutinib, idelalisib és venetoclax), elsősorban relabáló/refrakter CLL kezelésében van helyük, ez alól kivétel az ibrutinib-monoterápia, amely a nagy rizikójú (*TP53*-defektust hordozó) betegek első vonalbeli kezelésére is javasolt. A nem túl távoli jövőben az új generációs szekvenálás diagnosztikába történő integrálása támogathatja majd a CLL-es betegek személyre szabott ellátását és az optimális kezelési stratégia megválasztását.

Orv Hetil. 2017; 158(41): 1620–1629.

**Kulcsszavak:** krónikus lymphocytás leukaemia, prognosztikai marker, *TP53*-defektus, kemo-immuno terápia, célzott kezelés, ibrutinib, venetoclax

## State of the art molecular diagnostics and therapy of chronic lymphocytic leukaemia in the era of new targeted therapies

Chronic lymphoid leukaemia (CLL) has a heterogeneous clinical course depending on many clinical and molecular prognostic markers, which play an important role in the selection of the best treatment option. So far, *TP53* disruption is the key prognostic and predictive factor assisting treatment decisions, especially in the era of novel therapies. Asymptomatic patients in early stages of the disease will still benefit from watchful waiting. In the frontline setting, chemoimmunotherapy is still the standard care in the majority of standard risk CLL patients. New classes of drugs like kinase inhibitors and BCL-2 inhibitors (ibrutinib, idelalisib and venetoclax) are the treatment of choice in CLL patients with relapsed/refractory disease, with the exception of high risk disease, where the optimal treatment is frontline ibrutinib monotherapy. In the near future, integrating next generation sequencing into the routine diagnostics would help the development of individual CLL patient management and to choose an optimal treatment strategy.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukaemia, prognostic marker, *TP53* disruption, chemoimmunotherapy, targeted therapy, ibrutinib, venetoclax

Gurbity Pálfi T, Fésüs V, Bödör Cs, Borbényi Z. [State of the art molecular diagnostics and therapy of chronic lymphocytic leukaemia in the era of new targeted therapies]. Orv Hetil. 2017; 158(41): 1620–1629.

(Beérkezett: 2017. augusztus 2.; elfogadva: 2017. szeptember 4.)

## Rövidítések

ATM = adipose tissue macrophages; Bcl-2 = B-cell lymphoma-2; BCR = (B-cell receptor) B-sejt-receptor; BIRC3 = baculoviral IAP repeat-containing protein 3; BR = bendamustin, rituximab; BTK = (Bruton's tyrosine kinase) Bruton-féle tirozinkináz; CDR3 = complementarity determining region 3; CLL = (chronic lymphoid leukaemia) krónikus lymphocytás leukaemia; EGR2 = early growth response 2; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; ERIC = European Research Initiative on CLL; FCR = fludarabin, cyclophosphamid, rituximab; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerellenőrző Hivatala; FISH = (fluorescence in situ hybridization) fluoreszcens in situ hibridizáció; IGHV = (immunoglobulin heavy chain variable region) immunoglobulin-nehézlánc variábilis régió; IPI = (International Prognostic Index) nemzetközi prognosztikai index; KI = (kinase inhibitor) kinázgátló; Mcl-1 = myeloid cell leukemia 1; M-CLL = (mutated-CLL) mutált CLL; MRD = minimal residual disease; MYD88 = myeloid differentiation primary response gene 88; NFKBIE = nuclear factor of kappa-B inhibitor epsilon; NGS = (next generation sequencing) új generációs szekvenálás; NOTCH1 = notch homolog 1, translocation-associated (Drosophila); ORR = (overall response rate) átlagos reagálás; OS = (overall survival) teljes túlélés; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; PI3K = foszfatinilinozitol-3-kináz; PLC $\gamma$ 2 = (phospholipase C- $\gamma$ -2) foszfolipáz C- $\gamma$ -2; POT1 = protection of telomeres 1; SF3B1 = splicing factor 3B subunit 1; SHM = (somatic hypermutation) szomatikus hipermutációk; TTFT = (time to first treatment) az első kezelésig eltelt idő; U-CLL = (unmutated CLL) mutálatlan CLL; UK = United Kingdom; WES = (whole-exome sequencing) teljesexom-szekvenálás; WGS = (whole-genome sequencing) teljesgenom-szekvenálás; XPO1 = exportin 1

A krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) szerzett, klonális, malignus lymphoproliferatív betegség. A felnőttkori leukaemiák leggyakoribb típusa, amely a 60–80 éves korcsoportban fordul elő leginkább. A CLL igen változatos klinikai viselkedésért elsősorban a betegség biológiai, biokémiai és genetikai tulajdonságai felelősek. A betegség leggyakrabban korai stádiumban kerül felismerésre, legtöbbször rutin vérvizsgálat során igazolódott lymphocytosis hívja fel rá a figyelmet. Ezen betegek nem igényelnek specifikus kezelést, követésük javasolt (úgynevezett „watch and wait”). A betegség progresszióját bizonyító klinikai tünetek (nyiroksomó-, máj-, lépmegnagyobbodás, anaemia, thrombocytopenia, és B-tünetek, mint a fogyás, éjszakai izzadás, láz) megjelenésekor javasolt a kezelés megkezdése [1]. A klinikai stádium továbbra is jelentős prognosztikai marker, amelynek a kezelés időpontjának megválasztásában is fontos szerepe van [1]. A mindennapi gyakorlatban a Rai- (0–IV) és a Binet- (A–B–C) stádiummeghatározás, valamint a citogenetikai vizsgálatok rutinszerű alkalmazása régóta elterjedt. A technika fejlődése, valamint az új generációs szekvenálás (NGS) széles körű elterjedése a CLL genetikájának és molekuláris biológiájának részletesebb megismerését tette lehetővé, ezáltal hozzájárulva számos

prognosztikai marker felismeréséhez. Ezen jellemzők integrálása a prognosztikus rendszerekbe további alcsoportok meghatározásához vezetett. A CLL patogeneziájában fontos szerepet betöltő mikrokörnyezet és jelátviteli utak feltérképezése hozzájárult az új molekulák kifejlesztéséhez, amelyek a célzott terápia nélkülözhetetlen elemeivé váltak [2, 3]. A célzott kezelések rutinszerű alkalmazásával növekedett a betegek teljes túlélése (overall survival – OS) és a progressziómentes túlélése (progression-free survival – PFS), még a nagy rizikójú betegcsoportban is. Ezen új ismeretek és a hatékonyabb kezelési lehetőségek ellenére is a CLL őssejtátültetés nélkül ma is gyógyíthatatlan betegség. A szerzők célja, hogy ismertessék a CLL genetikai hátterét és az új prognosztikai markerek szerepét a mindennapi betegellátásban, továbbá, hogy összefoglalják a nemzetközi kemo-immunoterápiás ajánlásokat és az új molekulák helyét a CLL kezelésében, figyelembe véve a hazai lehetőségeket is.

## A CLL prognosztikus markerei és genetikai háttere

A CLL diagnózisának időpontjában a stádiummeghatározás és a prognosztikai tényezők azonosítása elengedhetetlen, mert ezek előrevetítik a betegség lefolyását és befolyásolják terápiás döntésünket. Az utóbbi években felismerésre került az a tény, hogy a molekuláris paraméterek is fontos szerepet töltenek be a prognózis meghatározásában a klinikai és biológiai jellemzők mellett [4]. Számos prognosztikai pontrendszer került kidolgozásra az elmúlt években, mostanáig azonban közülük csak néhány került megerősítésre multivariáns analízisek és prospektív klinikai vizsgálatokban. Egy 2016-ban publikált metaanalízis nyolc kontrollált, randomizált és prospektív klinikai vizsgálat eredményeit dolgozta fel, amely öt független prognosztikai tényezőt azonosított (CLL IPI): 17p-deletio/*TP53*-mutáció (17p-/*TP53*mut), immunoglobulin-nehézlánc variábilis régió (IGHV) mutációs státusz, szérumbéta-2-mikroglobulin, klinikai stádium és a kor. Az analízis során négy rizikócsoport került azonosításra, amelyek között az ötéves túlélés szignifikánsan különbözött [5]. A kezelési indikáció felállításában a klinikai stádiumnak fontos szerepe van, ennek ellenére a stádium meghatározása nem vetíti előre a betegség lefolyását és nem jósolja meg a kezelésre adott választ sem. A kornak (65 éves korhatár) szignifikáns prognosztikus hatása van a teljes túlélésre és ezért prognosztikai tényezőnek tekinthető [5]. A biokémiai markerek közül a szérumbéta-2-mikroglobulin-koncentráció alkalmazása terjedt el széleskörűen, megőrizve prognosztikai jelentőségét mint független biomarker [6]. Eddigi ismereteink szerint rossz prognosztikus markereknek bizonyultak a mutálatlan IGHV-státusz, a CD38 antigén fokozott expressziója, a ZAP-70 molekula jelenléte és bizonyos genetikai aberrációk [5, 7]. Az utóbbi időben azonban néhány marker – mint a CD38 antigén expressziója, ZAP-70 molekula, perifériás lymphocytosis mér-

téke, csontvelő-infiltráció és a szérumban szolúbilis CD23-szintje – prognosztikus és prediktív szerepét az új genetikai markerek vették át [8].

### Citogenetikai eltérések

A CLL-es betegek megközelítőleg 80%-ában valamilyen citogenetikai eltérés jelen van. Ezek közül néhány aberráció egyértelműen prognosztikus jelentőségű. Ismert és elterjedten használt a *Döhner és mtsai* által 2000-ben megalkotott citogenetikai prognosztikus modell, amely alapján a 13q-deletio a legkedvezőbb kromoszómaaberráció, míg a normális karyotypus, a 12-es triszómia, a 11q-deletio és végül a 17p- egyre rövidebb túléléssel jár [9]. Három vagy annál több citogenetikai rendellenesség jelenlétét komplex karyotypus-eltérésnek nevezzük, amely genetikai instabilitásra utal, és jellemzően rossz prognózissal társul [10]. Ismeretes azonban, hogy a betegek egy részében a vártnál agresszívabb lefolyású a betegség, így régóta fennállt az igény további genetikai eltérések azonosítására.

### Főbb mutációs célpontok, a CLL-genom

Az elmúlt tíz évben a genom- és exomszekvenálás (whole-exome sequencing – WES, whole-genome sequencing – WGS) megjelenésével a CLL-genom feltérképezésre került, ami a patogenezisben szerepet játszó jelátviteli útvonalak, biológia mechanizmusok pontosabb megértéséhez vezetett [11, 12]. Összehasonlítva más hematológiai daganatok és szolid tumorok genomjával, CLL-ben jóval alacsonyabb a mutációk gyakorisága (~0,9 mutáció/megabázis), mindössze egy-két kópiaszám-eltérés fordul elő. Továbbá hiányoznak más hematológiai daganatokra jellemző kromoszómatranszlokációk is [13]. A genomtanulmányok rávilágítottak arra, hogy a legtöbb esetben hiányzik egy domináns genetikai eltérés, ellenben gyakran különböző jelátviteli útvonalakban szereplő gének mutációi nagyobb számban, alacsony (10–15%) frekvenciával fordulnak elő, betegként eltérő mintázattal [13]. Az újonnan azonosított genetikai laesiók progresszióban betöltött szerepe több esetben már igazolódott (*BIRC3*-, *SF3B1*-, *NOTCH1*-, *MYD88*-mutációk), valamint ismét előtérbe kerültek a *TP53* génben megjelenő mutációk, amelyek jelentősége felett addig elsiklott a szakirodalom [11, 12]. A mutációkat hordozó gének gyakran a jól ismert kromoszóma-eltérések által érintett locusokon helyezkednek el, a *TP53* gén például a 17-es kromoszóma rövid karján (17p), míg a *BIRC3* és az *ATM* gének a 11-es kromoszóma hosszú karján (11q) találhatóak.

A genomszekvenálás során azonosított fontosabb gének a korai klinikai vizsgálatokat követően *Rossi és mtsai* által 2012-ben integrálásra kerültek a citogenetikai modellbe, így mára a prognosztikus modellben a citogenetikai aberrációk mellett a jelenlegi tudásunk szerint klinikai szereppel bíró gének mutációi egyaránt szerepel-

nek [14]. *Rossi* integrált prognosztikus modelljében a 10 éves OS szempontjából nagy rizikójú csoport *TP53*- és/vagy *BIRC3*-abnormalitásokat, a közepes rizikójú csoport *NOTCH1*- és/vagy *SF3B1*-mutációkat és/vagy 11q-deletiót, az alacsony rizikójú csoport 12-es triszómiát vagy normális karyotypust, míg a nagyon alacsony rizikójú csoport 13q-deletiót hordoz [14]. Az 1. táblázat a ma prognosztikus, illetve prediktív értékkel rendelkező genetikai eltéréseket és azok vizsgálatának ajánlott idejét tartalmazza [1, 15–18].

### A TP53-státusz

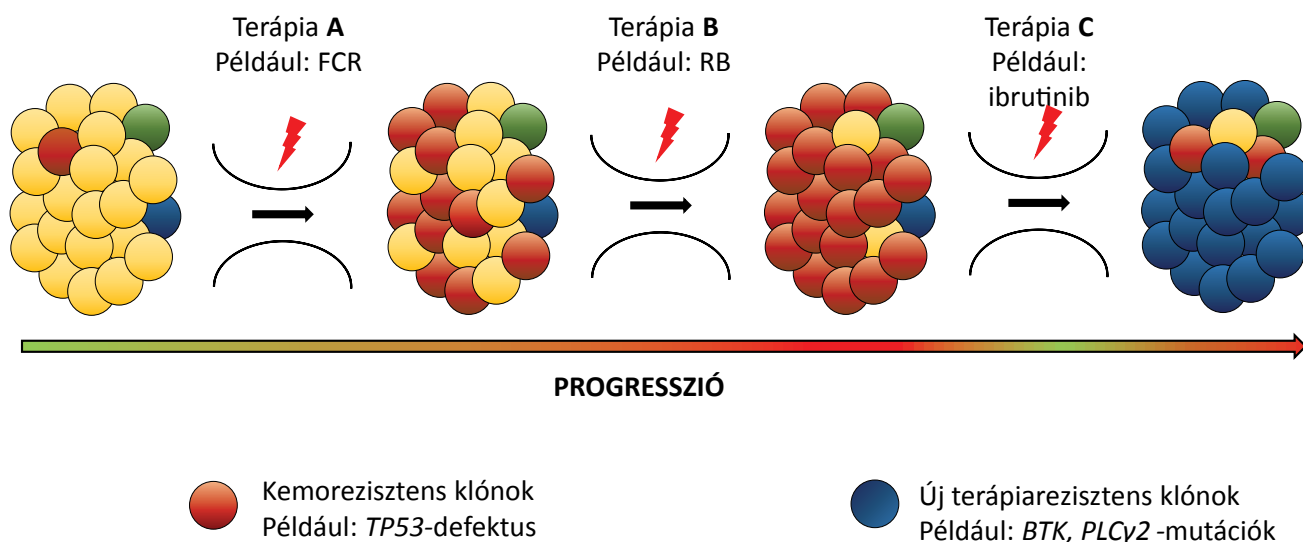
A szolid és hematológiai daganatok között egyedülálló módon a *TP53* génben előforduló genetikai eltérések (17p-/TP53mut) mára a diagnosztikus algoritmusok részét képezik. Ezen eltérések prognosztikailag egyenrangúak, így a nemzetközi irodalomban együtt, *TP53*-defektus néven szerepelnek, amely a legrosszabb prognózisú, nagy rizikójú betegcsoportot definiáló genetikai eltérés [19–21]. A *TP53*-deficiens betegek kemó-immunoterápiára nem vagy alig reagálnak, így ennek a betegcsoportnak az azonosítása kiemelt jelentőségű, mivel az újonnan megjelenő célzott terápiáknak (ibrutinib, idelalisib, venetoclax) köszönhetően több, ebben a csoportban is hatékony kezelési lehetőség áll rendelkezésre [22–24]. A két laesio előfordulhat külön-külön vagy együtt is, utóbbi esetben az egyik allélon mutáció, a másikon deletio jelentkezik. Fontos kiemelni, hogy az összes *TP53*-deficiens beteg közel harmadában kizárólag *TP53*-mutációk állnak a defektus hátterében, ezért e betegek azonosítása végett a *TP53*-mutáció-analízis integrálásra került a hazai rutindiagnosztikába a 17p- detektá-

1. táblázat | Legfontosabb prognosztikus és prediktív biomarkerek CLL-ben

Genetikai eltérés	Prognosztikus érték	Prediktív érték	Vizsgálat ajánlott ideje
IGHV-mutáció	•	•	Diagnóziškör/kezelés előtt <sup>1,2</sup>
17p-deletio	•	•	Kezelés előtt <sup>1,2,3,4</sup>
11q-deletio	•	•	Kezelés előtt <sup>2</sup>
12-es triszómia	•	•	*
13q-deletio	•	•	*
<i>TP53</i> -mutáció	•	•	Kezelés előtt <sup>1,2,3</sup>
<i>SF3B1</i> -mutáció	•	•	*
<i>NOTCH1</i> -mutáció	•	•	*
<i>BIRC3</i> -mutáció	•	•	*

<sup>1</sup>ESMO = European Society of Medical Oncology; <sup>2</sup>NCCN = National Comprehensive Cancer Network; <sup>3</sup>BCSH = British Committee for Standards in Haematology; <sup>4</sup>iwCLL = International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

\*Eltérési ideje még nem ismert.



1. ábra

A klonális evolúció folyamata CLL-ben. CLL-ben egy heterogén szubklonális architektúra van jelen, több, kis százalékban jelen lévő, különböző genetikai eltéréseket hordozó sejtszoport (szubklónok) együttes jelenlétével. Kezelés hatására néhány driver mutációt hordozó szubklón dominánssá válik, kiszorítja a kevésbé agresszív sejtklónokat, ez a terápia indukálta klonális evolúció folyamata. A kemo-immunoterápia korszakában az ábrán pirossal jelölt *TP53*-defektus (17p-deletio/*TP53*-mutáció) a progresszióért felelős genetikai eltérés, amely az új gyógyszerekkel (például ibrutinib) szemben már nem jelent szelekciós előnyt, így a célzott terápiák korszakában feltehetően új eltérések válnak majd fontossá (például az ábrán kék színnel jelölt *BTK/PLCγ2* mutációk ibrutinib esetén)

RB = rituximab, bendamustin; FCR = fludarabin, cyclophosphamid, rituximab

lására alkalmazott FISH (fluoreszcens in situ hibridizáció) vizsgálat kiegészítéseként. Ezzel a *TP53*-deficiens betegek maradéktalan azonosítása vált lehetővé [25, 26]. A *TP53*-státusz vizsgálatára a nemzetközi ajánlások a CLL-es betegek esetén egyhangúan a 17p- és a *TP53*-mutációk egyidejű vizsgálatát javasolják a kezelés megkezdése előtt [1, 15–17, 25, 26]. A CLL-ben jól ismert terápia indukálta klonális evolúció miatt a kezelést igénylő relapsusok alkalmával ismételni szükséges a *TP53*-státusz vizsgálatát, ugyanis a *TP53*-defektus gyakorisága a diagnóziskori 5–10%-ról a kemorezisztens esetekben 40%-ra, míg Richter-szindróma esetén 60%-ra nő [27, 28] (1. ábra).

A *TP53*-mutációk kimutatására az Európai Leukemia-Net CLL-munkacsoportja (European Research Initiative on CLL – ERIC) által 2012-ben közzétett nemzetközi ajánlás alapján a 20%-os érzékenységgű Sanger-szekvenálással történő mutációanalízis alkalmazandó, amelynek eredményességéhez elengedhetetlen az 50% feletti tumorsejtarány a perifériás vérben. Ezen érték alatt, az álnegatív eredmények elkerülése céljából, a vizsgálat elvégzéséhez csontvelő vagy nyirokcsomó szükséges [26].

Az elmúlt években szubklonális, azaz a sejtek kis százalékában jelen lévő *TP53*-mutációkról is beszámolnak a nemzetközi irodalomban, amelyek az összes *TP53*-mutációt hordozó beteg mintegy 30%-át teszik ki [29]. Ezen szubklonális mutációk, jelen ismereteink szerint, prognosztikailag egyenrangúak a klonális mutációkkal, azonban a kimutatásukra alkalmas érzékenyebb módszer, például az NGS jelenleg még nem érhető el a rutin-diagnosztikában [29].

### Az *IGHV*-státusz

Az átrendeződött immunoglobulin-nehézlánc variábilis régiójában (*IGHV*) megtalálható szomatikus hipermutációk (SHM) vizsgálata (*IGHV*-mutáció-analízis) CLL-ben régóta elterjedt, az *IGHV*-mutációs státusz ugyanis a kezdeti tanulmányok óta stabilan az egyik legerősebb prognosztikus, valamint prediktív biomarker [30]. Megközelítőleg a CLL-es betegek fele hordoz mutálatlan *IGHV*-t (unmutated CLL, U-CLL). Ezen pácienseknél agresszívabb kórlefolyás jelentkezik, kedvezőtlen citogenetika eltérések és mutációk felhalmozódásával, kifejezett klonális evolúcióval, amely klinikailag rövidebb első kezelésig eltelt időben (time to first treatment – TTFT), az FCR- (fludarabin, cyclophosphamid, rituximab) terápia esetén rövidebb PFS-ben és OS-ben nyilvánul meg, szemben a mutált *IGHV*-t hordozó páciensekkel (mutated CLL, M-CLL) [15]. A standardizált *IGHV*-státusz elterjedése ahhoz a felismeréshez vezetett, hogy a betegek harmadában úgymond identikus/sztereotíp immunoglobulin expresszálódik, amit a nehézlánc úgynevezett „complementarity determining region 3” (CDR3) specifikus szekvencia motívumai alapján úgynevezett „subset”-ekbe, alosztályokba sorolhatunk. Ezen alosztályok biológiai és klinikai paramétereit tekintve meglepően homogén csoportokba sorolják a betegeket, a sztereotíp subset #2 (*IGHV3-21/IGLV3-21*) például SHM jelenlététől függetlenül az agresszív kórlefolyás erős prediktora [30].

Az *IGHV*-mutációs státusz okozta OS-beli különbség az új célzott terápiák alkalmazása esetén eltűnik [24,



31]. Ibrutinib esetén különbség figyelhető meg a válasz dinamikájában. Az U-CLL-betegek esetén a terápiás válasz gyorsabban alakul ki, valamint az ibrutinibindukált lymphocytosis rövidebb idő alatt szűnik meg, ennek hátterében az áll, hogy a B-sejt-receptor (BCR) nem specifikus, folyamatos, autoantigének által fenntartott stimulációja erőteljes BCR-jelátvitel aktivációt és proliferációt tart fenn, így a jelátvitel gátlásával nagyobb amplitúdójú válasz érhető el [31, 32].

Mivel az IGHV-státusz a CLL lefolyása során nem változik, továbbá számos tanulmány alapján egy erős prognosztikus és prediktív biomarker, vizsgálata továbbra is a nemzetközi ajánlások részét képezi, amely a mutációs státusz vizsgálata mellett a jövőben feltehetően a sztereotíp alosztályokba sorolással is kiegészül majd [30]. A vizsgálat eredménye – amellett, hogy előrevetíti a kórlefolást – befolyásolja a monitorozás gyakoriságát és az első vonalbeli terápia modalitásának megválasztását is [18].

### *Az ibrutinibrezisztencia genetikai háttere*

A BCR jelátvitelben fontos szerepet játszó Bruton-féle tirozinkináz (BTK) irreverzibilis gátlószere, az ibrutinib, nagy előrelépést jelentett a TP53-deficiens betegcsoport kezelésében, mindazonáltal a terápia kapcsán fellépő rezisztencia, progresszió egyre nagyobb problémát jelent [33]. CLL-ben a rezisztencia hátterében jelenleg két fő genetikai eltérést ismerünk, amelyek a BTK és a foszfolipáz C- $\gamma$ -2 (PLC $\gamma$ 2) gének mutációi [34]. A rezisztencia hátterében leggyakrabban a gyógyszer kötőhelyén, a 481-es pozícióban cisztein-szerin aminosavcserét eredményező (BTK<sup>C481S</sup>) missense BTK-mutáció áll, de egyre több más lokalizációjú mutáció kerül leírásra a génben [34]. A BTK-tól downstream elhelyezkedő PLC $\gamma$ 2-ben jellemzően az autoinhibitoros doménben keletkeznek mutációk (PLC $\gamma$ 2<sup>R665W</sup>, PLC $\gamma$ 2<sup>L845F</sup>), amelyek, lévén funkciónyerő mutációk, a BTK-tól független, konstitutívan aktív BCR-jelátvitelt eredményeznek [34].

A BTK- és PLC $\gamma$ 2-mutációk az irodalomban leírtak alapján gyakran hónapokkal vagy akár több mint egy évvel a rezisztencia kialakulása előtt, szubklonálisan megjelenhetnek, majd az ibrutinibterápia hatására fokozatosan válnak dominánssá a jól ismert terápia indukálta klonális evolúció folytán [33] (1. ábra). Ezen korai szubklonális mutációk klinikai relevanciájának, rezisztenciát létrehozó potenciáljának igazolására mind nemzetközileg, mind Magyarországon intenzív vizsgálatok folynak, azonban a korai és érzékeny kimutatásuk már most kiemelt jelentőségű [18].

### **Kezelési ajánlás**

Az elmúlt néhány évben jelentős előrelépések történtek a malignus B-sejtek molekuláris jelátviteli útvonalainak és működésének megértésében, amelyek hozzájárultak új típusú gyógyszerek kifejlesztéséhez CLL-ben. Ennek

eredményeként elengedhetetlen, hogy az optimális terápia megválasztásakor figyelembe vegyük a beteg klinikai és molekuláris jellemzőit is. Jelenlegi álláspont szerint a kezelés megkezdése továbbra sem ajánlott diagnóziskor, még rossz prognózisú betegek esetén sem. A mindennapi gyakorlatban a betegek kezelési indikációját a B-tünetek jelentkezése és/vagy az alapbetegség progressziója képezi [1]. Fontos kiemelni, hogy a nagy rizikójú betegség nem azonos a terápiát igénylő betegséggel. Klinikai vizsgálatok során (CLL12 E duraCT number 2013-003211-22) kerül összehasonlításra a nagy rizikójú betegek új célzott molekulával (ibrutinib) történő korai kezelésének hatása a betegség kimenetelére, szemben az eddig alkalmazott standard „watch and wait” stratégiával. Amennyiben a kezelés indikációja fennáll, a beteget koruk, komorbiditásuk alapján fit (go go), unfit (slow go) és frail (no go) csoportba soroljuk, elsősorban a CIRS-skálát alapul véve. Fontos azoknak a betegeknek az azonosítása, akik a kifejezetten nagy rizikójú csoportba tartoznak (17p-/TP53mut-hordozó betegek), mert számukra kortól és fittségtől függetlenül első vonalbeli kezelésként a nemzetközi ajánlások az új típusú molekulák alkalmazását javasolják [35].

### *Új típusú molekulák: kinázgátlók, Bcl-2-gátlás*

Az elmúlt években három új típusú molekula (ibrutinib, idelalisib és venetoclax) került be a mindennapi használatba, amelyek alkalmazása javasolt a nagy rizikójú betegek első vonalbeli kezelése során. Ezen betegek kezelésében az első választandó terápia az ibrutinib-monoterápia. Az ibrutinib egy orálisan alkalmazható kis molekula, amely irreverzibilisen gátolja a BTK-t, ezáltal gátolva a sejtjelátviteli útvonalakat. A BTK a BCR-jelátviteli komplex nélkülözhetetlen molekulája, amely kulcsfontosságú szerepet játszik a malignus B-sejtek túlélésében és cirkulációjában [2]. Az ibrutinibet első vonalban a RESONATE 2 klinikai vizsgálat eredményei alapján törzskönyvezték, amelyben a másik kar chlorambucil-monoterápia volt. Az ibrutinib hatékonyságát számos további klinikai vizsgálat eredményei támasztották alá első vonalban és refrakter/relabáló 17p-/TP53mut esetekben is [36, 37]. A standard karhoz képest mind a PFS-ben, mind az OS-t tekintve hatékonyabbnak bizonyult. Leggyakrabban előforduló mellékhatások a hasmenés, izom- és csontvázrendszeri fájdalom, köhögés, kiütés, amelyek átlagosan az esetek 20%-ában fordulnak elő. Magyarországon a jelenleg érvényben lévő finanszírozási rend alapján az ibrutinib olyan CLL-ben szenvedő betegek kezelésében alkalmazható, akik már legalább két vonalbeli kezelést kaptak, vagy 17p-/TP53-mutáció jelenléte esetén első vonalbeli kezelésként az olyan betegeknek, akik allogén transzplantációra nem alkalmasak. Jelenleg két nagy multicentrikus klinikai vizsgálat van folyamatban, amelyek első vonalban hasonlítják össze az FCR (E1912) és BR (bendamustin, rituximab;

NCT01886872) kemo-immuno terápiákat az ibrutinib-rituximab kombinációjával.

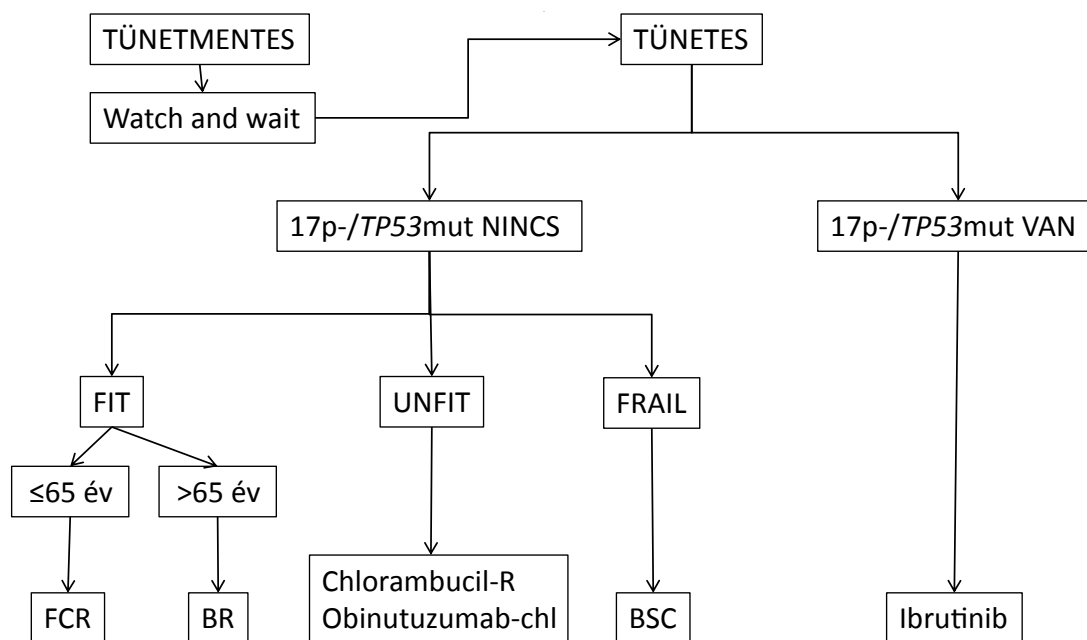
Az új típusú molekulák következő csoportja a foszfát-dilinozitol-3-kináz- (PI3K-) gátlók, amelynek első képviselői az idelalisib és duvelisib. Idelalisib az első orális szelektív PI3K- $\delta$ -inhibitor. Az FDA (U. S. Food and Drug Administration) 2014-ben törzskönyvezte rituximabmal kombinációban refrakter/relabáló CLL-es betegek esetében. A fázis 3 regisztrációs vizsgálatban az idelalisib-rituximab kombinációs kezelés eredményeit rituximab-monoterápiával hasonlítják össze [38]. Az egyéves PFS 66% volt a kombinációs karon, szemben a 13%-kal a kontrollkaron. Más klinikai vizsgálatokban hatékonyak bizonyult 17p- jelenléte esetén is. Első vonalbeli kezelésként nem javasolt a grade  $\geq 3$  mellékhatások miatt, amelyek elsősorban colitis, pneumonia, pneumonitis és transzaminitis. A duvelisib szintén hatékony PI3K- $\delta$ -,  $\gamma$ -inhibitor. Egyelőre nem terjedt el széleskörűen, több klinikai vizsgálatban, refrakter/relabáló CLL-es betegekben jelenleg vizsgálják hatékonyságát [39].

A venetoclax orális Bcl-2-gátló molekula. A Bcl-2 fehérjecsald (Bcl-2, Bcl-xL és Mcl-1) feladata az apoptózisindukció (proapoptotic) vagy -gátlás (antiapoptotic) szabályozása, így a Bcl-2 fehérje egy nélkülözhetetlen apoptózist gátló molekula [40]. Egy multicentrikus fázis 2 klinikai vizsgálat eredményeire alapozva törzskönyvezték relabáló 17p- CLL-es betegek kezelésére [22]. Egyéves medián utánkövetésnél az átlagos reagálás (overall response rate – ORR) 79,4% volt. A komplett válasz kialakulása 6–20% közötti a refrakter/relabáló CLL-es betegekben, beleértve a 17p- eseteket is. A terápia megkezdésekor a gyógyszer adagolása lépcsőzetesen emelkedő dózisban javasolt a súlyos tumorlízis-szindróma megelőzése céljából. További grade 3–4 mellékhatások a neutropenia, fertőzések, anaemia és thrombocytopenia. Számos klinikai vizsgálatban vizsgálják hatékonyságát első vonalban. A törzskönyv alapján a venetoclax monoterápiaként javallott olyan 17p-/*TP53*mut hordozó CLL-es beteg kezelésére, akiknél a BCR-jelátvitel-gátlás nem alkalmazható vagy az eredménytelen volt, továbbá olyan 17p-/*TP53*mut-t nem hordozó betegek kezelésére is javallt, akiknél a kemo-immuno terápia és a BCR-jelátvitel-gátlás is eredménytelen volt intolerancia vagy progresszió miatt.

### Első vonalban alkalmazható kezelések

Kezelést igénylő olyan CLL-es betegek esetében, akiknél 17p-/*TP53*mut nem azonosítható, jelenleg is a standard kezelés a kemoterápia és a CD20-ellenes monoklonális antitest kombinációja. Ebben a betegcsoportban a kezelés kiválasztásában elsősorban a klasszikus kritériumok, mint a kor és az általános állapot a döntő. Napjainkban egyre világosabbá válik, hogy az IGHV-státusz ismerete segíthet bizonyos alcsoportok számára az optimális terápia kiválasztásában. Hatvanöt évnél fiatalabb fit betegek esetében az FCR vagy a BR kemo-immuno terápiás pro-

tokoll választható. Ebben a betegcsoportban az FCR-kombináció választása javasolt, az *FCR300* klinikai vizsgálat eredményeire alapozva, amelyet több tanulmány is megerősített [41]. A vizsgálatban az ORR 95% volt, a betegek 72%-a komplett remissziót ért el és a medián PFS hat évnek bizonyult. Különösen azokban a mutált IGHV-t hordozó betegekben alakul ki statisztikailag igazolt hosszú távú PFS, akiknél nem ismert nagy rizikót jelentő prognosztikai faktor. Ezt az eredményt több különböző munkacsoport független tanulmányai is megerősítették [42, 43]. A közeljövőben várhatóak az UK CLL munkacsoport által vezetett *Flair* vizsgálat eredményei, amely összehasonlítja a standard FCR kemo-immuno terápiát ibrutinib-rituximab kombinációval. Az FCR alkalmazása során csontvelő-hypoplasia előfordul, amelynek következtében a súlyos fertőzések kockázata miatt 65 éves kor felett még a fit betegeknek sem ajánlható. Az ő számukra választandó kezelés a BR-protokoll. Az FCR és BR hatékonyságát a *CLL10* klinikai vizsgálat hasonlítja össze [44]. Az FCR-karban a medián PFS 55,2 hónapnak, míg a BR-karban 41,7 hónapnak bizonyult, 37,1 hónap átlagos követés után. Hatvanöt évesnél idősebb betegeknek a medián PFS-ben nem volt szignifikáns különbség. Az FCR-karban gyakrabban észleltek súlyos, grade 3–4 fertőzéseket, többségében a 65 évesnél idősebb betegeknek. Korábban az idős betegek standard kezelése a chlorambucil-monoterápia volt. Fázis 2-es klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy a chlorambucil-rituximab kombináció hatékonyabb a chlorambucil-monoterápiával szemben [45]. A chlorambucil és egyéb CD20-ellenes monoklonális antitest (ofatumumab vagy obinutuzumab) kombinációk hatékonyságát vizsgálták a *COMPLEMENT* és a *CLL11*-es klinikai vizsgálatokban [46, 47]. Az ofatumumab I-es típusú, humanizált, anti-CD20 monoklonális antitest, amely erősebb komplementdependens citotoxikus aktivitással rendelkezik. A progressziómentes túlélés 13,1 vs. 22,4 hónapnak bizonyult chlorambucil-monoterápia és chlorambucil-ofatumumab kombináció összehasonlításakor, medián 28,9 hónap követés után [46]. Az obinutuzumab egy IgG1-alsóosztályba tartozó, 2-es típusú, humanizált anti-CD20 monoklonális antitest. A chlorambucil-obinutuzumab kemo-immuno terápiás kombináció alkalmazása nem nyújtotta meg az OS-t chlorambucil-rituximab kombinációval összehasonlítva, azonban hatékonyabbnak bizonyult PFS (medián 26,7 vs. 16,3 hónap), komplett remissziós arány (20,7% vs. 7%) és az MRD-negativitás tekintetében [47]. Az ibrutinibet az EMA kortól és általános állapottól függetlenül első vonalbeli kezelésként törzskönyvezték, a fázis 3 (*RESONATE-2*) vizsgálat eredményeire alapozva. Ebben a vizsgálatban az ibrutinib-monoterápiát hasonlították össze chlorambucil-monoterápiával. Az ibrutinibkaron szignifikáns PFS- és OS-előny igazolódott. Az *ILLUMINATE* vizsgálat eredményei hamarosan várhatóak, amelyben ibrutinib-obinutuzumab és chlorambucil-obinutuzumab kombinációk kerülnek összehasonlításra (2. ábra).



2. ábra | Krónikus lymphocytás leukaemia első vonalbeli kezelése

BR = bendamustin, rituximab; BSC = best supportive care; FCR = fludarabin, cyclophosphamid, rituximab; R = rituximab

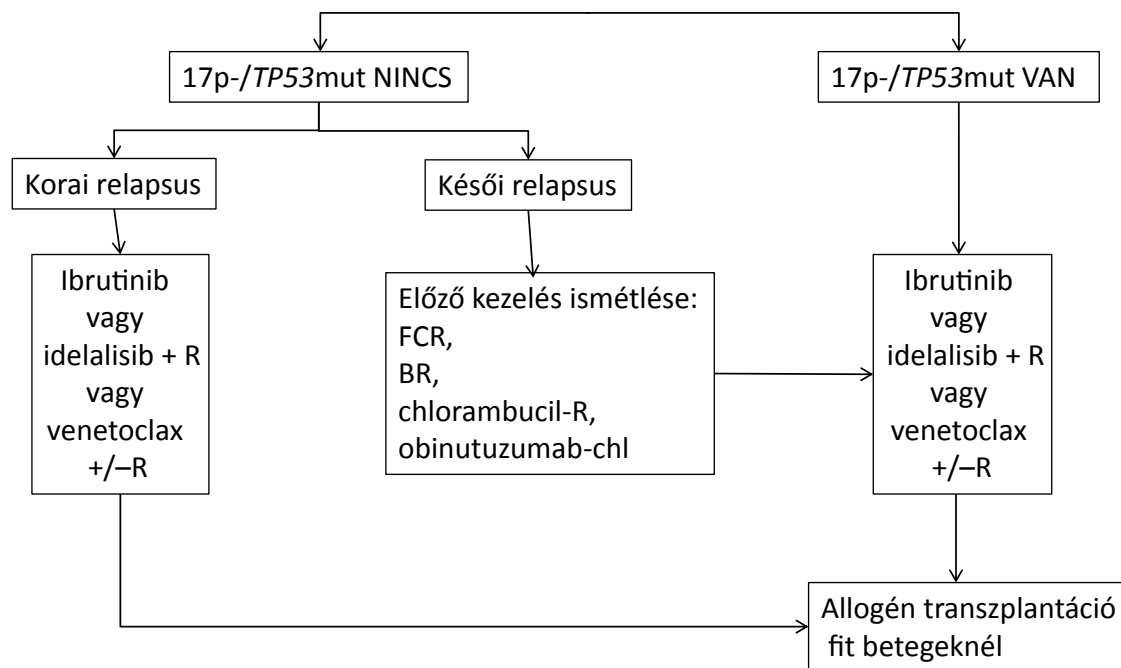
### Relabáló/refrakter CLL-es betegek kezelése

Amíg az első vonalbeli kezelésként alkalmazott protokollok, új típusú gyógyszerek helye jól definiált, addig a relabáló/refrakter CLL kezelése kevésbé tisztázott, annak köszönhetően, hogy ebben a betegpopulációban az elmúlt években kevés randomizált vizsgálat történt. Ismételtén javasolt a betegséggel és a beteggel kapcsolatos rizikófaktorok felmérése, majd ezen adatokat figyelembe véve kiválasztani az optimális elérhető terápiát. Döntésünket befolyásolja az előző terápia és a relapsusig eltelt idő is. Késői relapsus (≥36 hónap) esetén általános megegyezés szerint az előző kemo-immuno terápia megismételhető, azonban a betegek komorbiditási adatai és preferenciáinak figyelembevétele nélkülözhetetlen. Valós lehetőség ez a fiatal, fit betegek számára, azonban az időseknél inkább csak elméleti lehetőség a toxicitás okozta szövődmények miatt. A relapsusban újonnan igazolt 17p-/TP53mut esetén BTK-inhibitor alkalmazása javasolt. Korai relapsusnak tekintjük, ha ≤24–36 hónapon belül következik be. Az idős betegek korai, de akár késői relapsusa esetén is leginkább az új kis molekulák alkalmazása, mint az ibrutinib, idelalisib (rituximab kombinációban) jön szóba. Mindkét molekula alkalmazását törzskönyvezte az EMA másodvonaltan. Klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy az ibrutinib annál hatékonyabb, minél hamarabb építik be a terápiás sorba [48]. Bármely kinázinhibitor (KI) felfüggesztése esetén, akár rezisztencia, intolerancia vagy progresszió miatt, megkísérelhető a másik típusúnak az alkalmazása. A medián PFS a gyógyszerváltást követően egy évnek bizonyult. A kezelésre adott válasz 50%-os volt, ha alternatív KI-re

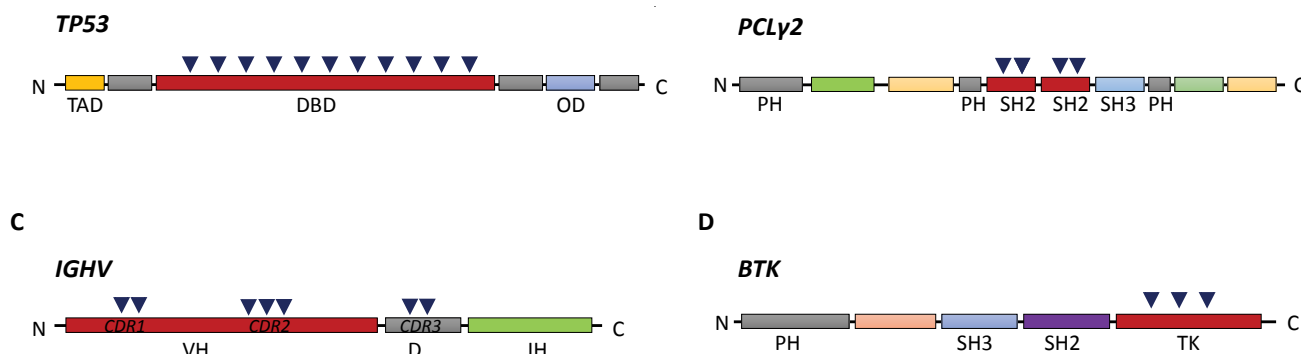
váltották a terápiát, míg kemo-immuno terápia alkalmazásával mindössze 25%. Bcl-2-gátlóra (venetoclax) váltáskor az ORR 76% volt [49]. Venetoclax-monoterápiában vagy rituximabbal kombinálva ibrutinib- vagy idelalisibrefrakter CLL-es betegekben nemcsak magas arányban eredményez reagálást, hanem az esetek 57%-ában komplett remissziót és/vagy csontvelői MRD-negativitást is [50]. Korai allogén őssejt-transzplantáció korábban a fiatal, nagy rizikójú betegek számára javasolták. Az új célzott molekulák érájában a transzplantáció helye a betegség lefolyása során későbbi időpontra halasztódik. Ma azoknak a fiatal betegeknek javasolt, akik rosszul reagálnak BCR-, Bcl-2-gátlókra vagy Richter-transzformáció alakul ki [51] (3. ábra).

### Következtetés

A krónikus lymphocytás leukaemia heterogén klinikai lefolyását az ismert és a még fel nem ismert immunológiai, citológiai, molekuláris és genetikai prognosztikai faktorok jelenléte magyarázhatja. Az újonnan azonosított prognosztikai faktorok segítségével korán felismerhetőek azok a nagy rizikójú betegek, akik a standard kemo-immuno terápiára nem vagy csak kismértékben reagálnak. Jelen álláspont szerint a CLL molekuláris diagnosztika részét képezi az IGHV-mutációk vizsgálata diagnózis-kor, a TP53-defektus vizsgálata a kezelés megkezdése előtt, valamint a BTK- és PLCG2-mutációk vizsgálata ibrutinibrezisztencia fellépésekor. A 4. ábrán e gének szerkezete, valamint a mutációk leggyakoribb lokalizációja látható. A kutatások jelenleg a progresszióban igazol-



3. ábra | Krónikus lymphocytás leukaemia másodvonalbeli/további kezelése  
BR = bendamustin, rituximab; FCR = fludarabin, ciklofoszfamid, rituximab; R = rituximab



4. ábra | Molekuláris diagnosztika CLL-ben. Ma CLL-es betegek esetén a molekuláris diagnosztikát az *IGHV*, *TP53*, *BTK* és *PLCγ2* gének mutációanalízise alkotja. Az ábrán ezen gének által kódolt gének aminosav-szerkezete látható, a mutációk leggyakoribb lokalizációjának (kis háromszögek) jelölésével. A mutációk többsége *TP53* esetén a DNS-kötő doménre, *PLCγ2* esetén az autoinhibitoros doménre (SH2, SH3), *BTK* esetén a tirozinkináz doménre esnek. *IGHV* esetén a szomatikus hipermutáció a „complementarity determining region”-okra lokalizálódik

CDR = „complementarity determining” régió; D = „diversity” domén; DBD = DNS-kötő domén; JH = nehéz lánc, „joining”; OD = oligomerizációs domén; PH = „Pleckstrin homology” domén; RD = regulációs domén; SH2/3 = „Src Homology 2/3” domén; TAD = transzaktivációs domén; TK = tirozinkináz domén; VH = nehéz lánc, variábilis régió

tan (*NOTCH1*, *MYD88*, *BIRC3*, *SF3B1*, *TP53*) és vélhetően (*EGR2*, *NFKBIE*, *POT1*, *XPO1*) szerepet játszó gének klinikai relevanciájának részletesebb vizsgálatára fókuszálnak, nagyszámú betegcsoportokat bevonó, nemzetközi együttműködések keretein belül. Az új célzott kis molekulák és a módosított CD20-ellenes monoklonális antitestek alapjaiban változtatták meg a CLL

kezelését. *TP53*-defektus nélküli CLL-es betegek aranystandard kezelése továbbra is a kemo-immuno terápia. Idős és/vagy nagy rizikójú CLL-es betegek kezelésében, akár első vonalban vagy relabált/refrakter esetben az új célzott kis molekulák (ibrutinib, idelalisib, venetoclax) alkalmazása javasolt. A jelen és a jövő klinikai vizsgálatainak feladata felismerni azokat a különböző gyógyszer-



csoportokat magába foglaló kombinációkat, amelyekkel a leghatékonyabb terápiás válasz érhető el a toxicitás növelése nélkül, és amelyek felfüggesztését követően akár tartós remisszió is fenntartható.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* Valamennyi szerző részt vett a közlemény megírásában, valamint az előzetes irodalmi adatok feldolgozásában.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al., International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
- [2] Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 120: 4684–4691.
- [3] Dal Bo M, Bomben R, Zucchetto A, et al. Microenvironmental interactions in chronic lymphocytic leukemia: hints for pathogenesis and identification of targets for rational therapy. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 3323–3334.
- [4] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hemato.* 2015; 90: 446–460.
- [5] International CLL-IPI Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 779–790.
- [6] Pratt G, Thomas P, Marden N, et al. Evaluation of serum markers in the LRF CLL4 trial:  $\beta$ 2-microglobulin but not serum free light chains, is an independent marker of overall survival. *Leuk Lymph.* 2016; 57: 2342–2350.
- [7] Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 351: 893–901.
- [8] Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014; 124: 49–62.
- [9] Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1910–1916.
- [10] Lazarian G, Tausch E, Eclache V, et al. TP53 mutations are early events in chronic lymphocytic leukemia disease progression and precede evolution to complex karyotypes. *Int J Can.* 2016; 139: 1759–1763.
- [11] Fabbri G, Rasi S, Rossi D, et al. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of *NOTCH1* mutational activation. *J Exp Med.* 2011; 208: 1389–1401.
- [12] Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2011; 475: 101–105.
- [13] Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Can.* 2016; 16: 145–162.
- [14] Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013; 121: 1403–1412. [Epub 2012 Dec 13]
- [15] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(Suppl 5): v78–v84.
- [16] Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012; 159: 541–564.
- [17] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13: 326–362.
- [18] Rossi D, Gerber B, Stüssi G. Predictive and prognostic biomarkers in the era of new targeted therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017; 58: 1548–1560.
- [19] Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4473–4479.
- [20] Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 2014; 123: 3247–3254.
- [21] Dicker F, Herholz H, Schnittger S, et al. The detection of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia independently predicts rapid disease progression and is highly correlated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia* 2009; 23: 117–124.
- [22] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 768–778.
- [23] Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Second interim analysis of a phase 3 study of idelalisib (ZYDELIG®) plus rituximab (R) for relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): Efficacy analysis in patient subpopulations with del(17p) and other adverse prognostic factors. *Blood* 2014; 124: 330.
- [24] Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 2017 July 21. doi: 10.1038/leu.2017.175 [Epub ahead of print]
- [25] Fésüs V, Marosvári D, Kajtár B, et al. TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukaemia. [A TP53-mutáció-analízis jelentősége krónikus lymphocytás leukaemiában.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 220–228. [Hungarian]
- [26] Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 1458–1461.
- [27] Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood* 2013; 122: 2673–2682.
- [28] Zenz T, Habe S, Denzel T, et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood* 2009; 114: 2589–2597.
- [29] Nadeu F, Delgado J, Royo C, et al. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 127: 2122–2130.
- [30] Rosenquist R, Ghia P, Hadzidimitriou A, et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations. *Leukemia* 2017; 31: 1477–1481.
- [31] Crombie J, Davids MS. IGHV mutational status testing in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2017 Jun 7. doi: 10.1002/ajh.24808. [Epub ahead of print]
- [32] Tausch E, Mertens D, Stilgenbauer S. Genomic features: impact on pathogenesis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Res Treat.* 2016; 39: 34–40.
- [33] Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017; 129: 1469–1479.

- [34] Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Oncol.* 2015; 1: 80–87.
- [35] Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with *TP53* aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 169–176.
- [36] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 369: 32–42.
- [37] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; 125: 2497–2506.
- [38] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 370: 997–1007.
- [39] Flinn I, Patel M, Kahl BS, et al. Preliminary safety and efficacy of IPI-145, a potent inhibitor of phosphoinositide-3-kinase- $\delta$ ,  $\gamma$  in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013; 122: 677.
- [40] Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013; 19: 201–208.
- [41] Tam CS, O'Brien S, Wierd W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975–980.
- [42] Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 126: 1921–1924.
- [43] Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127: 208–215.
- [44] Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 928–942.
- [45] Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1236–1241.
- [46] Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al., for the COMPLEMENT 1 Study Investigators. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1873–1883.
- [47] Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1101–1110.
- [48] O'Brien SM, Byrd JC, Hillmen P, et al. Outcomes with ibrutinib by line of therapy in patients with CLL: analyses from phase III data. *J Clin Oncol.* 2016; 34(Suppl): 7520.
- [49] Mato A, Nabhan C, Barr PM, et al. Favorable outcomes in CLL pts with alternate kinase inhibitors following ibrutinib or idelalisib discontinuation: results from a large multi-centre study. *Blood* 2015; 126: 719.
- [50] Ma S, Brander DM, Seymour JF, et al. Deep and durable responses following venetoclax (ABT-199/GDC-0199) combined with rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: results from a phase 1b study [abstract]. *Blood* 2015; 126: 830.
- [51] Barrientos JC. Sequencing of chronic lymphocytic leukemia therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 128–136.

(Gurbity Pálfi Tímea dr.,  
Szeged, Semmelweis u. 8., 6725  
e-mail: timea.gurbity@gmail.com)



## Megjelent az új szülészet-nőgyógyászati tankönyv!

Papp Zoltán professzor klinikaigazgatói nyugdíjazása (2007) után az elmúlt 10 évben sem hagyta abba a szülészet-nőgyógyászati ténykedését. Így ötvenéves szülészervi pályafutása során szerzett klinikai, vezetői, oktatói és kutatói gyakorlata, funkcionális morfológiai és klinikusi pszichoszomatikus szemlélete, műtéttani felkészültsége, valamint pedagógusi öröksége és tapasztalata összeért egy tankönyvvé.

A könyv megvásárolható a Semmelweis Egyetem Nagyvárad téri Elméleti Tömbjében, a Semmelweis Könyvesboltban.